

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Referenciação de Recém-nascidos para Hipotermia induzida – o que pode melhorar?

Maria de Meneses da Silva Rebelo



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Referenciação de Recém-nascidos para Hipotermia induzida – o que pode melhorar?

Maria de Meneses da Silva Rebelo

Orientado por:

Dra. Isabel Sampaio

Junho'2018

Resumo

Introdução: Em recém-nascidos (RN) de termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) moderada a grave a hipotermia terapêutica é uma técnica neuroprotectora segura e eficaz, com redução do risco de morte ou sequelas neurológicas. Os RN com EHI ligeira não têm indicação para hipotermia, considerando os riscos do tratamento e o prognóstico favorável.

Objectivo: Avaliar os RN referenciados para hipotermia induzida, comparando as características e factores de risco entre os tratados e os não tratados, assim como analisar as razões que levaram a exclusão para hipotermia. Métodos: Comparou-se 102 RN tratados, sendo os dados recolhidos de forma prospectiva, com 29 RN não tratados com recolha através da consulta de processos clínicos. A análise estatística foi realizada através dos testes t de amostras independentes e teste ANOVA com e sem *post-hoc*.

Resultados: No grupo tratado verificou-se maior frequência de parto distócico, patologia durante a gravidez, evento sentinela, utilização de compressões torácicas, reanimação prolongada, e convulsões. Observou-se também alterações mais graves no *score* de Thompson, Apgar (IA) aos 10 minutos, pH, défice de bases, e aEEG. No grupo não tratado verificou-se que o critério predominante para não realizar hipotermia era o não cumprimento dos critérios de inclusão conjuntamente com aEEG e exame neurológico normais. Conclusões: Uma percentagem elevada dos RN referenciados não tem indicação para tratamento (29/131). A vigilância clínica, apoiada pelo uso de escalas clínicas como a de Thompson e o reconhecimento de padrões normais do aEEG, evitaria referenciações desnecessárias para hipotermia. A presença de *scores* de Thompson elevados, IA baixos aos 10 minutos, a necessidade de compressões torácicas e de reanimação prolongada, assim como a ocorrência de convulsões poderão ser factores preditivos de encefalopatia moderada a grave e da necessidade de hipotermia. O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavras chave: Hipotermia induzida; Encefalopatia hipóxico-isquêmica

Abstract

Introduction: In term newborns with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), therapeutic hypothermia is safe and effective. It has proven to reduce mortality and neurologic sequelae significantly. Newborns with mild HIE don't have indication for hypothermia, considering the treatment's risks and the favorable prognosis. Objective: To evaluate newborns referred for hypothermia, comparing the characteristics and risk factors between the treated group and the non-treated group, as well as studying the reasons that led to exclusion from treatment. Methods: 102 treated newborns, being this data withdrawn prospectively, were compared with 29 non-treated newborns with data withdrawn retrospectively from clinical records. The statistical analysis was made by t-independent sample tests and ANOVA tests with and without *post-hoc*. Results: The treated group had a greater percentage of distocic labour, pregnancy pathology, sentinel events, use of thoracic compressions, prolonged reanimation and seizures. There were also more serious alterations on Thompson's score, 10 minute Apgar, pH, basis deficit and aEEG. In the non-treated group the major criteria not to induce hypothermia was the lack of inclusion criteria, together with normal aEEG and neurologic examination. Conclusion: A large percentage of newborns referred don't have indication for treatment (29/131). Clinical exam, supported by the use of clinical scales as the one from Thompson and the recognition of normal patterns on aEEG, would avoid unnecessary referrals for hypothermia. High Thompson scores, low 10 minute Apgar, the need for thoracic compressions and prolonged reanimation as well as seizure occurrence, could constitute predictive factors of moderate/severe encephalopathy with need of hypothermia. The Final Work expresses the author's opinion, not FML's.

Keywords: Induced Hypothermia; Hipoxic-Ischemic Encephalopathy

ÍNDICE

Resumo/Abstract	5/7
Introdução	9
Material e métodos	15
Resultados	17
Discussão	23
Agradecimentos	31
Bibliografia	33
Anexos	37

INTRODUÇÃO

A encefalopatia neonatal (EN), é uma síndrome caracterizada por disfunção neurológica com início no primeiro dia de vida, que se manifesta por dificuldade em iniciar e manter respiração, diminuição do tônus e reflexos, depressão do estado de consciência e convulsões¹. Muitas vezes é consequência de um processo de hipóxia-isquémia no período perinatal, denominando-se nesses casos como encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI)². A incidência da EN é de 3/1000 nados-vivos e de EHI é cerca de 1,5/1000³. Estima-se ainda que 30% dos casos de EN em países desenvolvidos e 60% em países em desenvolvimento se devam a episódios intraparto hipóxico-isquêmicos³.

A hipóxia provoca a depleção de metabolitos energéticos tais como o ATP, dando início à lesão primária da EHI. Os mecanismos homeostáticos começam então a falhar, incluindo a bomba Na/K dependente de ATP. Isto condiciona a função membranar, provocando a acumulação intracelular de cálcio, sódio e água, com consequente edema citotóxico e morte celular primária. Com a reanimação ocorre reperfusão e reoxigenação dos tecidos comprometidos, iniciando-se uma série complexa de processos bioquímicos interligados entre si, e que podem originar a morte celular secundária, designadamente a formação de radicais livres, a libertação de neurotransmissores excitatórios (como o glutamato e citoquinas pro-inflamatórias), que condicionam processos de disfunção microcirculatória cerebral, lesão celular directa e estimulação da apoptose (morte celular programada). Este processo de lesão celular secundária inicia-se 6-15 horas depois da lesão primária, e prolonga-se por horas a dias depois do insulto inicial, constituindo uma oportunidade de intervenção com terapêuticas neuroprotectoras como a hipotermia induzida⁴.

A hipotermia é uma técnica eficaz na redução da morbilidade e mortalidade em RN de termo com EHI, sendo considerada terapêutica *standard* nos países desenvolvidos. Este tratamento consiste na redução da temperatura corporal para 33-34°C durante 72 horas, seguido de reaquecimento progressivo. Os mecanismos envolvidos envolvem a diminuição do metabolismo cerebral, do edema cerebral citotóxico, da pressão intracraniana, e inibição da apoptose².

A neuroprotecção requer que a hipotermia seja iniciada durante o chamado período latente ou fase precoce de restauro transitório do metabolismo oxidativo

cerebral, antes do início da fase secundária de falência do metabolismo oxidativo, devendo ser continuada até à resolução da fase secundária⁴.

Os critérios de inclusão e exclusão para hipotermia induzida são os referidos no Quadro 1, e baseados nos publicados na literatura, em que é necessário o cumprimento de pelo menos 1 critério A e 1 critério B.

Critério A	Critério B
Índice de Apgar ≤ 5 aos 10 minutos de vida.	Convulsões ou encefalopatia moderada a grave, definida por alteração do estado de consciência, tónus, reflexos ou autonomia respiratória.
Necessidade mantida de manobras de reanimação aos 10 minutos de vida.	
Acidose com pH < 7.0 nos primeiros 60 minutos de vida (incluindo gases do cordão).	
Défice de bases igual ou superior a 16 mmol/L nos primeiros 60 minutos de vida.	

Critérios de Exclusão	
IG < 36 semanas	RN que não possa chegar à unidade de tratamento antes de completar 12 horas de vida
Provável necessidade de cirurgia nos primeiros 3 dias de vida	Paragem Cardio-respiratória
RN com mais de 6 horas de vida aquando do contacto com o HSM	Malformações congénitas major

Quadro 1 – critérios de inclusão para hipotermia induzida^{2,5,6-9}

De acordo com a mais recente meta-análise⁵, que inclui 767 RN seguidos até aos 18 meses de idade nos estudos aleatorizados CoolCap, NICHD e TOBY^{7,8,9}, a hipotermia reduziu a morte ou ocorrência de sequelas graves do desenvolvimento psico-motor com um número necessário tratar de nove. Entre as crianças que sobreviveram até aos 18 meses de idade, aqueles tratados com hipotermia tiveram taxas significativamente mais baixas de sequelas graves, paralisia cerebral, atraso neuromotor e do neurodesenvolvimento, cegueira e de surdez⁵. O estudo TOBY e NICHD avaliou ainda aos 6-7 anos, 325 RN randomizados para hipotermia para avaliação da função

neurocognitiva, tendo-se verificado resultados mais favoráveis no grupo da hipotermia, no que diz respeito ao IQ, IQ verbal, IQ de *performance*, e velocidade de processamento¹⁰.

O aEEG é usado como critério de inclusão para hipotermia em alguns hospitais, tendo sido utilizado nos estudos TOBY e CoolCap, mas não no NICHD¹¹. Este é um método de monitorização contínua da função cerebral que é cada vez mais utilizado nas unidades de cuidados intensivos neonatais¹². Consiste num registo contínuo do sinal de um ou mais canais de electroencefalograma (EEG), sendo esse sinal modificado por filtragem, compressão temporal e rectificação, permitindo avaliar de modo contínuo a tendência da diferença entre a amplitude máxima e mínima do EEG em cada momento, denominando-se esta tendência, EEG de amplitude integrada (aEEG). O registo contínuo de EEG faz-se a partir de três ou cinco eléctrodos de gel ou agulha colocados na cabeça do recém-nascido (RN) em posições bi-parietais (P3/P4) e/ou bi-frontais (F3/F4) (Figura 1) associados a um eléctrodo neutro na linha média¹³.

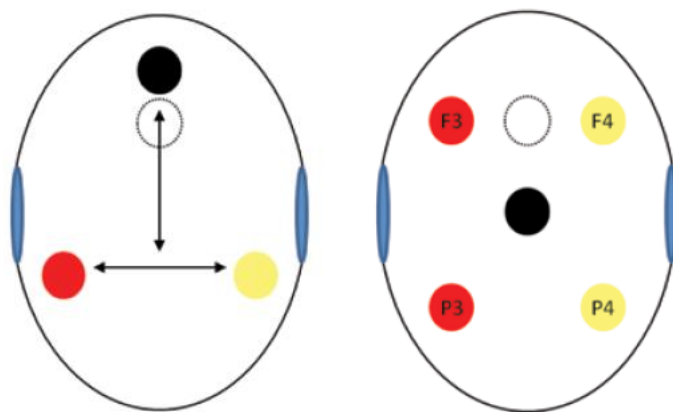


Figura 1 - Montagens recomendadas para electroencefalograma de amplitude integrada¹³

Existem diversas classificações propostas para a actividade de base, não existindo consenso na comunidade científica sobre a utilização de uma só classificação. No Hospital de Santa Maria (HSM) a classificação de al Naqeeb *et al.*¹⁴ será a mais recomendada para quem inicia monitorização com aEEG, sendo também a mais utilizada para avaliação de RN com EHI e decisão de inclusão em programa de hipotermia¹³.

Esta classificação divide a actividade de base em 3 categorias conforme a amplitude mínima e máxima da banda de aEEG:

- 1) Normal: margem inferior acima de 5 μ V e margem superior acima de 10 μ V;

- 2) Moderadamente alterado: margem inferior abaixo de 5 μ V com margem superior acima de 10 μ V;
- 3) Severamente alterado: margem inferior abaixo de 5 μ V e margem superior abaixo de 10 μ V.

A utilização do aEEG como critério de inclusão para hipotermia induzida deve ser cuidadosamente considerado, já que a um aEEG de características normais não corresponde necessariamente um cérebro saudável, e a interpretação pode ser dificultada pela presença de possíveis artefactos. Ao mesmo tempo, uma rápida recuperação (dentro de 24h) do aEEG está associada a um *outcome* favorável em 60% dos casos¹⁵. É assim necessário estabelecer critérios mais específicos sobre que padrões de aEEG devem ser referenciados para tratamento. Foi este o objectivo de um estudo recente de Skranes JH *et al.*. Neste estudo destaca-se que a selecção para tratamento de crianças com quadro de EHI, pode ser melhorada através da inclusão apenas de padrões de aEEG com actividade moderada precoce ou gravemente deprimida¹⁶. A formação dos pediatras dos vários hospitais deveria proporcionar-lhes confiança em reconhecer os padrões correctos para realização de hipotermia, evitando assim transferências e o ocupe de vagas desnecessárias.

O exame neurológico realizado pelo médico também deve ser tido em conta na altura da referenciação para tratamento, sendo utilizados preferencialmente métodos semi-quantitativos, como acontece com os métodos descritos por Thompson¹⁷. A escala de Thompson é uma escala numérica que não requer equipamento ou formação específica, com elevado valor preditivo prognóstico¹⁸. Esta avalia o grau da EHI, através da análise de sinais clínicos associados a disfunção do sistema nervoso central, tais como tónus, consciência, convulsões, postura, reflexos de moro, de preensão e de sucção, assim como a respiração e a tensão da fontanela anterior. Estes são classificados de 0-3, sendo 3 o mais grave. Neste sistema, uma pontuação de 0 é normal, e o máximo será 22 (pior prognóstico). Crianças com *score* de 1-10 são consideradas com tendo EHI ligeira, 11-14 EHI moderada e 15-22 EHI grave¹⁹. Um *score* superior a 7 na escala de Thompson é considerado critério de inclusão para hipotermia terapêutica em alguns países como Holanda e Bélgica (na região da Flandres)²⁰. Mesmo que não seja para uso como critério de inclusão, a escala de Thompson às 3-5 horas de vida poderá ser útil na triagem e selecção de crianças para hipotermia terapêutica²¹.

De acordo com um estudo que comparou os *scores* de Thompson e o aEEG e relacionou ambos com o prognóstico, concluiu-se que tanto um elevado *score* de Thompson como um aEEG com actividade de base de supressão estão associados a um *outcome* desfavorável. No entanto mais estudos serão necessários para identificar a melhor técnica pela qual seleccionar doentes para realização de hipotermia terapêutica¹⁸.

Torna-se assim necessário avaliar se os critérios utilizados para exclusão ou inclusão no tratamento foram os mais adequados (principalmente no que diz respeito ao aEEG), e se a transferência para o HSM era estritamente necessária, avaliando a capacidade de diagnóstico e a confiança dos pediatras dos hospitais de origem em prever um bom prognóstico e assim evitar transferências desnecessárias.

MÉTODOS

O grupo de crianças tratadas com hipotermia foi seleccionado a partir da base de dados “Registo de Hipotermia” existente no Serviço de Neonatologia do HSM desde Novembro de 2009, onde são registados desde então, de forma prospectiva, todos os RN com EHI tratados com hipotermia na UCIN-HSM. Entre Janeiro de 2010 e Setembro de 2017 foram submetidas a hipotermia 102 crianças com EHI, que constituem o grupo tratado.

Para a selecção do grupo não tratado, procedeu-se a uma revisão casuística, baseada nos registos dos doentes admitidos no Serviço de Neonatologia do HSM com o diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquémica entre Janeiro de 2010 e Setembro de 2017. Foi consultado o livro de registo de admissão dos anos 2010- 2017 tendo sido criada uma lista com todas as crianças admitidas no Serviço de Neonatologia do HSM com o diagnóstico de EHI, asfixia ou hipotonia. Os dados obtidos foram cruzados com a base de dados “Registo de Hipotermia”, sendo assim excluídas as crianças que realizaram hipotermia, dando origem a uma amostra de cerca de 50 crianças. Após consulta desses 50 processos clínicos, excluíram-se 21 RN, 6 devido a óbito antes do início do tratamento (e por isso, ausentes para consulta) e 15 devido à sua indisponibilidade para consulta nos arquivos do Hospital, sobrando assim as 29 crianças que constituíram o grupo não tratado.

Os dados referentes ao grupo não tratado foram organizados através do preenchimento de uma grelha de registo, que inclui hospital de origem, sexo do RN, peso ao nascimento, dados relevantes dos antecedentes, história da gestação e parto, monitorização clínica e laboratorial, complicações, comorbilidades e terapêutica, resultados dos exames complementares de diagnóstico relevantes para o prognóstico neurológico, assim como a razão que se admitiu para a não realização de hipotermia induzida.

Procedeu-se à comparação de dados entre o grupo tratado e não tratado, recorrendo a *scores* média + erro padrão, tendo a significância estatística sido aferida através do teste t de amostras independentes para variáveis quantitativas e teste ANOVA com e sem *post-hoc* para as variáveis qualitativas.

A totalidade da análise de dados realizada encontra-se disponível para consulta na secção “Anexos” deste trabalho.

Posteriormente, com o objectivo de analisar a razão pela qual não se iniciou hipotermia, dividiu-se a amostra de 29 RN em dois subgrupos: A) Não cumpre critérios de inclusão, com aEEG e exame neurológico normal à admissão; B) Cumpre ou não critérios de inclusão, tendo-se considerado factores de exclusão para tratamento.

Os dados obtidos foram tratados no Microsoft Office Excel 2010 e analisados no software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS versão 22.0 para Windows).

RESULTADOS

Procedeu-se à caracterização da amostra do grupo não tratado.

Estatísticas descritivas					
	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
IG	29	36	41	39,07	1,510
Kms_percorridos	29	0	280	54,59	77,293
PesoNascimento	29	1970	4655	3171,62	642,635
N válido (de lista)	29				

Tabela 1- Caracterização da amostra do grupo não tratado

O grupo não tratado é constituído por 29 RN, sendo esta amostra caracterizada pelos seguintes parâmetros:

- Idade gestacional: média de 39,07 semanas (DP=1,510), sendo o valor mínimo e máximo 36 e 41 semanas de gestação, respectivamente
- Hospital de origem: o mais frequente foi o Hospital de Cascais, contabilizando 5 transferências. A média de quilómetros percorridos até ao HSM foi de 54,59km (DP=77,2), com um mínimo de 0 (origem no HSM) e máximo de 280km (Hospital de Faro).
- Sexo: contabilizou-se 17 RN do sexo masculino *versus* 12 do sexo feminino.
- Peso ao Nascimento: a média era de 3171,6g (DP=642,3), com um máximo registado de 4655g e mínimo de 1970g.
- Parto: o mais frequente foi o parto distócico instrumentado com ventosa (17 RN), seguido de cesariana com 12 RN.
- Patologia Gestacional: 25 das mães não apresentavam patologia gestacional. Contabilizou-se um caso de placenta prévia, e três casos de diabetes gestacional.
- Evento Sentinela: 27 das mães não apresentaram intercorrências durante o parto, tendo-se registado apenas 2 com descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI).
- Apgar aos 10 minutos: o mais frequente era de 7, sendo a média 6,48 (DP=2,165).

- *Score* de Thompson: apenas se registaram 9 de 29 valores, sendo o valor mais frequente 6 e 8, com uma média de 4,89 (DO=2,9). Verificaram-se 2 casos com *score* de Thompson superior a 7.
- Entubação orotraqueal: feita em 26 de 29 RN.
- Compressões torácicas: efectuadas em apenas 4 de 29 RN.
- Número de doses de epinefrina: O mais frequente foi a não utilização em 23 RN, tendo-se ainda contabilizado o uso de 2 doses de epinefrina em 4 RN; 3 doses e 5 doses em 1 RN. A média registada foi de 0,55 (DP=1,213).
- Reanimação prolongada: apenas foi necessária em 2 RN.
- Presença de convulsões: verificou-se em 5 RN.
- aEEG: apresentava-se normal na maioria dos casos (23), estando moderadamente alterado em 3 casos e gravemente alterado em outros 3 casos.
- Ecografia Transfontanelar (EcoTF): Dos 29 RN, foi possível ter acesso aos registos de ecografia transfontanelar em 26, dos quais 16 não apresentavam alterações, 7 apresentavam alterações ligeiras, 2 apresentavam alterações moderadas e 1 apresentava hematoma subgaleal.
- Ressonância Magnética (RM): a maioria dos RN (21) não realizou este exame durante o internamento no HSM, sendo que os restantes 8 apresentavam as seguintes alterações:
 - 1 caso com sinais de EHI grave, sendo o motivo de exclusão do tratamento, a presença de exame neurológico e aEEG normal à chegada ao HSM, apenas com pioria às 28 horas de vida;
 - 1 caso com quistos subependimários múltiplos e volumosos, e sinais de EHI ligeira, em que o motivo de exclusão do tratamento foi um diagnóstico alternativo de síndrome malformativo.
 - 1 caso com hematoma subgaleal volumoso e lesões sugestivas de EHI moderada a grave, excluído pela presença de hemorragia.
 - 1 caso com AVC isquémico, excluído devido a esse mesmo diagnóstico alternativo.
 - 1 caso com alterações ligeiras sugestivas de EHI (atenuação do habitual hipersinal em T1 de ambas as capsulas internas).
 - 2 casos com exame normal.

Comparando estes parâmetros com o grupo tratado obteve-se os seguintes resultados:

Não Hipotermia			IG	Peso Nascimento	Sexo	TET	Comp Torac	Epinefrina
	Média		39,1	3158,82	1,39	0,8 9	0,14	0,57
	Erro Padrão		0,29	123,29	0,09	0,0 6	0,07	0,24
	Intervalo de Confiança 95%	Inferior	38,5	2886,36	2,46	0,7 6	0,03	0,15
		Superior	39,6	3383,22	3,19	1	0,28	1,08
Hipotermia			IG	Peso Nascimento	Sexo	TET	Comp Torac	Epinefrina
	Média		39,1	3127,55	1,52	0,9	0,38	0,79
	Erro Padrão		0,32	98,63	0,09	0,0 6	0,09	0,18
	Intervalo de Confiança 95%	Inferior	38,4	2935,79	2,38	0,7 7	0,21	0,47
		Superior	39,7	3319,33	3,24	1	0,56	1,16

**

Não Hipotermia			Reanimação Prol	Thompson	Apgar 10min	pH	EB	Convulsões	aEEG	EcoTF
	Média		0,07	4,89	6,46	7,03	15,9	0,82	1,32	0,2
	Erro Padrão		0,05	0,978	0,42	0,03	0,87	0,07	0,12	0,12
	Intervalo de Confiança 95%	Inferior	0	0,2	5,63	6,97	14,2	0,68	1,09	0,15
		Superior	0,17	1	7,23	7,09	17,6	0,96	1,59	0,61
Hipotermia			Reanimação Prol	Thompson	Apgar 10min	pH	EB	Convulsões	aEEG	EcoTF
	Média		0,21	11,44	5,14	7	17,9	0,21	2,41	0,3
	Erro Padrão		0,08	0,538	0,37	0,03	0,94	0,08	0,15	0,07
	Intervalo de Confiança 95%	Inferior	0,07	0,4	4,37	6,93	16,1	0,07	2,08	0,07
		Superior	0,37	1,1	5,83	7,06	19,8	0,36	2,69	0,37

**

**

*

*

Tabela 2 – Valores médios das variáveis quantitativas entre os dois grupos tratado e não tratado com hipotermia.
 *p<0,05; **p<0,01;***p<0,001. Codificação: **Entubação orotraqueal (TET)** 0:Não 1Sim; **Compressões Torácicas** 0:Não 1Sim **Epinefrina** 0:Não; 1,2,3 doses; **Reanimação Prolongada** 0:Não 1Sim **Convulsões** 0Sim 1Não; **Défice de bases (EB)**; **aEEG**: 0Normal 1Moderadamente alterado; 2Gravemente alterado; **Ecografia Ttranfontanelar (EcoTF)** 0 Sem alterações 1Moderadamente alterado; 2Gravemente alterado;

		Hipotermia	Não Hipotermia
*	Sexo	Masculino	61%
		Feminino	39%
	Evento Sentinela	Não	47%
		DPPNI	15%
		Prolapso Cordão	2%
		Ruptura Uterina	7%
		Distócia de ombros	8%
		Sem registo	18%
		Outros	3%
	Patologia Gestacional	Não	78%
		Sim	22%
*	Parto	Eutócico	25%
		Ventosa	20%
		Fórceps	7%
		Cesariana	45%
		Sem registo	3%

Tabela 3 – Comparação de prevalências das variáveis categóricas sexo, evento sentinela, patologia gestacional e tipo de parto entre os grupos tratado e não tratado com hipotermia. *p<0,05.

As variáveis em que se verificou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos foram: o tipo de parto, o evento sentinela (Tabela 3), utilização de compressões torácicas e de reanimação prolongada, a presença de convulsões, o *score* de Thompson, o IA aos 10 minutos, o pH, o défice de bases (EB), e as alterações no aEEG.

As variáveis que não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos avaliados foram o sexo do RN, a presença ou não de patologia gestacional, a utilização de entubação orotraqueal, as alterações na ecografia transfontanelar, o número de doses de epinefrina, a idade gestacional e os dias de internamento na unidade de cuidados intensivos neonatais.

Tendo em conta que os parâmetros aEEG, ecografia transfontanelar, evento sentinela e tipo de parto possuem mais do que duas variáveis, procedeu-se à comparação e avaliação da significância estatística destas múltiplas variáveis entre os 2 grupos recorrendo ao teste ANOVA com *post-hoc*.

		Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
(NT) aEEG	(T) aEEG				Limite inferior	Limite superior
Normal	Moderadamente alterado	-,425*	,103	*,000	-,68	-,17
	Gravemente alterado	-,515*	,080	*,000	-,71	-,32
Moderadamente alterado	Normal	,425*	,103	*,000	,17	,68
	Gravemente alterado	-,090	,100	1,000	-,33	,15
Gravemente alterado	Normal	,515*	,080	*,000	,32	,71
	Moderadamente alterado	,090	,100	1,000	-,15	,33

*. A diferença média é significativa no nível 0.05.

Tabela 4 – Comparação de médias entre as várias variáveis do parâmetro aEEG, entre o grupo tratado (T) e o grupo não tratado (NT), recorrendo ao teste ANOVA com *post-hoc*.

Verificou-se assim uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no que diz respeito aos parâmetros normal *versus* moderadamente alterado e normal *versus* gravemente alterado. Não se verificou significância estatística entre os vários parâmetros no evento sentinela e na ecografia transfontanelar. O teste *post-hoc* relativamente ao tipo de parto não foi possível realizar, já que o grupo não tratado não apresentava mais do que duas variáveis.

A significância estatística das variáveis quantitativas Apgar aos 10 minutos, EB, pH, Epinefrina, idade gestacional (IG) e dias na UCIN foi aferida pelo teste t-independente (expresso na Tabela 2).

Posteriormente procedeu-se à análise da razão considerada para não realizar hipotermia no grupo não tratado, dividindo-se a amostra em 2 sub-grupos (tabela 5).

	Grupo A	Grupo B
	Sem critérios +aEEg/exame neurológico normal	Cumprir ou não critérios sem normalização aEEG/exame neurológico + factores exclusão
Número de RN	25	4

Tabela 5 – Distribuição por sub- grupos do grupo não tratado consoante a razão pela qual não realizaram hipotermia terapêutica

O grupo A inclui um caso que merece destaque, o RN 21 que apresentava critérios de inclusão e o aEEG/exame neurológico era normal à chegada ao HSM, mas ao fim de

28 horas agravou. Os números dos RN estão de acordo com a tabela na secção dos “Anexos”.

O grupo B inclui os seguintes 4 casos:

- RN 2 que não cumpre critérios de inclusão, e apresenta como critério de exclusão as mais de 6 horas de vida na altura do contacto com o HSM (proveniente do Hospital de Évora).
- RN 9 que cumpria os critérios de inclusão para tratamento mas apresentava hemorragia subgaleal.
- RN 15 que apesar de cumprir os critérios de inclusão, faleceu antes de iniciar tratamento.
- RN 16 que cumpria um critério de exclusão (IG<36semanas), com cumprimento dos critérios de inclusão, mas que não realizou hipotermia devido à presença de indicadores de diagnóstico alternativo (múltiplos e volumosos quistos subependimários).

DISCUSSÃO

Uma elevada percentagem dos RN referenciados não têm indicação para hipotermia, representando um elevado número de transferências, custos e ocupação de vagas. No período estudado, de 2010-2017, verificou-se a transferência de 29 em 131 RN (22%) que não chegaram a realizar hipotermia terapêutica. De referir ainda que percentagem anterior poderá ser uma subestimação do valor real, tendo em conta os 21 RN excluídos, 6 devido a óbito antes da chegada ao HSM, ou devido à sua indisponibilidade para consulta nos arquivos do Hospital (15).

No que diz respeito à análise dos resultados deste trabalho, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado e não tratado no que diz respeito às variáveis: tipo de parto, evento sentinela, necessidade de compressões torácicas e reanimação prolongada, presença de convulsões, Apgar médio aos 10 minutos, *score* de Thompson, pH e défice de bases na gasimetria, e alterações no aEEG. Nestas variáveis verificou-se maior gravidade no grupo tratado, e no que diz respeito ao tipo de parto, esse mesmo grupo apresentava maior prevalência de parto distócico em relação ao grupo não tratado. Sobre o evento sentinela, este poderá representar um sinal de eventual hipóxia ao nascimento, sendo que através da análise da tabela 3 podemos verificar maior prevalência no grupo tratado de eventos como DPPNI, ruptura uterina, prolapso do cordão ou distócia de ombros.

A presença de patologia gestacional, o número de doses de epinefrina utilizadas, e a presença de alterações na ecografia transfontanelar apresentam maior gravidade no grupo tratado, mas sem diferença estatisticamente significativa.

A idade gestacional, peso ao nascimento, sexo e necessidade de entubação orotraqueal foram semelhantes entre os 2 grupos. No que diz respeito à RM, verificou-se que 3 dos RN que a realizaram tinham um diagnóstico alternativo (como hematoma subgaleal, AVC isquémico ou quistos subependimários múltiplos), 3 RN não tinham alterações ou apresentavam EHI ligeira, e 1 RN apresentava sinais de EHI grave. De referir que este último RN, à chegada ao HSM apresentava aEEG e exame neurológico normal, com agravamento apenas às 28 horas.

A análise *post-hoc* dos resultados referentes ao aEEG verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que diz respeito aos parâmetros normal

versus moderadamente alterado e normal *versus* gravemente alterado. Esta análise significa que existe uma diferença considerável entre a média de aEEG's normais no grupo não tratado quando comparado com a média de aEEG's moderadamente alterados no grupo tratado (o mesmo se aplicando para a comparação normal *versus* gravemente alterado). Estes resultados sugerem que, de facto, os RN com critérios de maior gravidade são sujeitos a tratamento.

Em relação aos casos do grupo não tratado, verifica-se que a razão principal para a não realização de hipotermia é a ausência de critérios de inclusão, juntamente com aEEG normal à chegada ao HSM – grupo A (tabela 5) – perfazendo um total de 25 RN, ou seja aproximadamente 86% da amostra. Dentro deste mesmo grupo, verificou-se um caso que merecerá revisão, o do RN 21 que cumpria os critérios de inclusão e o aEEG/exame neurológico era normal à chegada ao HSM, mas ao fim de 28 horas piorou. Em relação ao grupo B, verificaram-se dois casos de não cumprimento dos critérios de inclusão, adicionalmente a IG<36 semanas e a mais de 6 horas de vida na altura do contacto com o HSM; um caso de hemorragia subgaleal; e um caso de óbito.

Estes resultados conduzem a aspectos importantes, no que diz respeito ao cumprimento dos critérios *standard* de inclusão e exclusão para o tratamento com hipotermia e da utilização ou não do aEEG como possível critério decisivo.

O primeiro estudo multicêntrico realizado sobre a eficácia do tratamento com hipotermia induzida, data de 2005⁹. De acordo com estes critérios, crianças com EHI ligeira (correspondente a um *score* de Thompson de 1-10) são excluídas do tratamento com hipotermia. No entanto, apesar de, na maioria dos casos o prognóstico destes RN ser favorável, não significa que isso se aplique a todos os casos de EHI ligeira. É importante pesar o risco/benefício de expor ou não o RN a hipotermia, já que ainda não é claro se poderá ser prejudicial, em crianças sem encefalopatia ou com encefalopatia ligeira, a realização das seguintes práticas electivamente: entubar, ventilar, sedar e arrefecer durante 3 dias²². Há ainda evidência que alterações ligeiras ao nascimento, tais como Apgar <7 ao 1º minuto reduzem o QI em 8 pontos aos 18 anos de idade, e que os sobreviventes da encefalopatia ligeira têm pior *outcome* comportamental aos 10 anos de idade que as crianças sem patologia²².

Neste trabalho, 25 RN foram admitidos com EHI considerada ligeira, e que como tal não tem indicação para tratamento com hipotermia, sendo esse tema ainda muito discutido. No ensaio clínico do grupo CoolCap, eram à partida excluídos do

estudo todos os RN com EHI considerada ligeira. No entanto uma pequena proporção dos RN incluídos (5%) foram categorizados como tendo EHI ligeira e 1/3 destas crianças não se desenvolveu normalmente⁹. Num estudo em que foram avaliadas e diagnosticadas com EHI no período perinatal, crianças com 10 anos de idade, verificou-se que aquelas que tinham sido diagnosticadas com EHI ligeira não tinham qualquer sequela motora mas apresentavam *scores* cognitivos e de memória inferiores aos do grupo controlo²³.

Datado de 2016, um estudo de Murray *et al.* comparou um grupo de crianças com EHI ligeira que não foram submetidas a tratamento, com um grupo de controlo saudável. Aos 5 anos de idade o prognóstico cognitivo e motor foram avaliados, verificando-se que o grupo de EHI tem taxas mais elevadas de incapacidade em relação ao grupo de controlo tendo ainda prognóstico cognitivo semelhante ao de crianças com encefalopatia moderada numa amostra não tratada²⁴. O mesmo se verificou num estudo datado de 2018 de Prempunpong, C. *et al.*, em que se avaliou a evolução a curto prazo de RN com EHI ligeira não tratados, verificando-se nestes uma incapacidade superior ao esperado²⁵. Este mesmo estudo ainda está em curso para avaliação de evolução a 18-24 meses (NCT01747863). Estes resultados parecem sugerir que nem todos os RN com EHI ligeira têm bom prognóstico e poderão eventualmente beneficiar da neuroprotecção conferida pela hipotermia. Diferenciar, de entre todos os RN com EHI ligeira, aqueles que podem beneficiar particularmente da técnica de hipotermia será, nesta área, outro alvo importante da investigação.

Por vezes são excluídos do tratamento com hipotermia RN pré-termo (com menos de 36 semanas de gestação) com EHI, como foi o caso neste trabalho do RN16 (que não realizou hipotermia já que, para além da idade gestacional inferior a 36 semanas, não cumpria os critérios de inclusão). Thorensen *et al.*²² referem que até que dados de um estudo clínico randomizado adequadamente desenhado estejam disponíveis, a decisão de tratar RN de 34 ou 35 semanas de gestação (não mais novos) será dos médicos após discussão com os pais. É também necessária a obtenção de consentimento informado dos pais acerca da ausência de evidência clara da eficácia da terapêutica naquele contexto.

O primeiro estudo sobre tratamento de RN com EHI moderada a grave que não cumpriam os critérios *standard* para hipotermia, foi publicado em 2014, como um estudo observacional prospectivo²⁶ onde foi avaliada a experiência de um centro de

referência terciário (*St Michael's Hospital*, Bristol, Reino Unido). O estudo analisa os dados obtidos durante um período de 6 anos (Dezembro de 2006 a Dezembro de 2012) durante o qual foram tratados, 36 RN (21.8%), que não cumpriam os critérios de inclusão usados nos ensaios clínicos CoolCap e TOBY¹¹, de entre os 165 RN que foram submetidos a hipotermia. Dos 36 RN verificaram-se 11 RN com mais de 6 horas de vida, 10 RN que sofreram paragem cardio-respiratória pós-natal, 6 RN pré-termo (idade gestacional mediana: 34 semanas e 6 dias), 5 RN com hemorragia intracraniana *major*, 2 RN diagnosticados no período pré-natal com patologia cirúrgica e outros 2 com malformação cardíaca. Foram seguidas até aos 2 anos de idade todas as crianças, tendo sido realizada uma avaliação formal do neurodesenvolvimento (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development*) aos 18-20 meses de idade. Nesta avaliação, verificou-se, no grupo tratado que cumpria critérios de exclusão ou não cumpria critérios de inclusão para hipotermia, 44% de casos de morte ou de índice de desenvolvimento mental e/ou índice de desenvolvimento motor inferior a 70 aos 18-20 meses de idade, *versus* 45% no grupo de RN tratado que cumpria critérios de inclusão. Deste modo, na ausência de outros ensaios clínicos robustos, este estudo de observação parece constituir evidência, de que também podem beneficiar do tratamento com hipotermia, os RN com EHI moderada a grave que não cumprem os critérios *standard* usados nos principais estudos multicêntricos randomizados.

A hemorragia intracraniana é considerada por Thorensen *et al.*²² como razão para não realizar hipotermia, tendo sido essa a razão considerada no caso do RN 9. Apoiando este facto, no estudo de Smit *et al.*²⁶ referido anteriormente, o grupo de 5 RN analisados com hemorragia intracraniana *major* apresentaram os piores resultados de todos os subgrupos: com 2 mortes por falência multiorgânica (ainda que relacionada com a asfíxia perinatal grave e com o choque hemorrágico) e com 2 dos 3 sobreviventes a apresentar um índice de desenvolvimento mental e/ou índice de desenvolvimento motor inferior a 70 aos 18-20 meses de idade. Neste subgrupo verificou-se ainda uma diferença significativa na taxa de complicações, nomeadamente de coagulopatia, sendo que Smit *et al.*²⁶ não aconselham a hipotermia neste grupo de doentes, expondo, inclusivamente, que RN submetidos a hipotermia nos quais é diagnosticada uma coagulopatia, devem ser reaquecidos até aos 35.5°C.

A paragem cardio-respiratória como critério de exclusão para hipotermia, merece também uma análise crítica. Devido ao facto de um dos critérios de inclusão ser

um Índice de Apgar inferior ou igual a 5 aos 10 minutos de vida, estão à partida excluídos do tratamento com hipotermia, todos os RN que sofreram paragem cardiorespiratória pós-natal. No entanto, apesar de estes RN apresentarem um Apgar >5 aos 10 minutos, o pH e o défice de bases na primeira hora pós-paragem cardio-respiratória estavam de acordo com os critérios de inclusão para hipotermia. Tal dado, sugere que as consequências metabólicas da paragem cardio-respiratória são similares às desencadeadas pelo episódio de asfixia do qual resulta a EHI²⁶, sendo por isso importante analisar se as alterações verificadas são devido ao *status* pós- paragem cardio-respiratória ou se são devidas a EHI.

Um estudo datado de 2017 de Burns *et al.* analisou 447 RN dos EUA que não cumpriam os critérios de inclusão para hipotermia. Casos desde EHI pós- paragem cardio-respiratória a EHI em RN prematuros foram reportados, concluindo-se assim mais uma vez a grande variabilidade que existe no tratamento destes casos, enfatizando a necessidade de investigação rigorosa nesta área²⁷.

Considerando que actualmente já não existem dúvidas sobre o perfil de segurança da hipotermia em RN que cumprem os critérios de inclusão *standard*, é essencial investigar se outros grupos de RN (com mais de 6 horas de vida, idade gestacional inferior a 36 semanas, patologia cardíaca ou cirúrgica, paragem cardio-respiratória, hemorragia intracraniana *major*) podem beneficiar identicamente da neuroprotecção concedida pelo tratamento, sem o desenvolvimento de efeitos adversos graves. Como tal, no mesmo estudo referido anteriormente, de Smit *et al.*²⁶ efectuou-se a comparação da taxa de complicações, entre o grupo tratado que cumpria critérios de inclusão, e o grupo de RN tratado que cumpria critérios de exclusão ou não cumpria critérios de inclusão para hipotermia, não se tendo apurado diferenças significativas entre os dois grupos.

O RN 2 neste trabalho não realizou hipotermia já que não cumpria critérios de inclusão e porque tinha mais de 6 horas de vida na altura do contacto com o HSM. A decisão inicial do estudo CoolCap de iniciar o tratamento dentro das 5,5 horas de vida, foi baseada nas experiências de Gunn em ovelhas fetais²². De facto, de acordo com um estudo observacional datado de 2013 de Thorensen *et al.*, o início precoce (especificamente antes das 3 horas de vida) do tratamento será mais eficaz no que diz respeito ao *outcome* motor, mas não ao cognitivo²⁸.

Em 2017 foram divulgados os resultados de um estudo clínico randomizado de Laptook *et.al*²⁹ que inclui 168 crianças de idade gestacional igual ou superior a 36 semanas, admitidas para tratamento com 6-24 horas de vida. A amostra foi dividida num grupo de controlo de 85 RN que não realizaram hipotermia, e 83 RN que foram submetidos a esse mesmo tratamento. Neste estudo, concluiu-se que, de facto, o benefício de começar tratamento com mais de 6 horas de vida é menor do que iniciar mais cedo. No entanto, o grupo tratado quando comparado com o grupo controlo, apresentava 76% de probabilidade de qualquer redução de morte ou incapacidade, e 64% de probabilidade de existir redução de 2% em casos de morte ou incapacidade aos 18-22 meses. Haverá desta forma, um alegado benefício em realizar tratamento. Este facto, quando tido em conta conjuntamente com a falta de efeitos adversos graves no grupo tratado, e o risco significativo de alterações moderadas-graves após EHI deverá levar as UCIN a considerar o início da hipotermia além das 6 horas²⁹. Deste modo, a decisão final da sua utilização ou não, deverá ter em consideração o risco *versus* benefício, a frequência de efeitos adversos e a disponibilidade de tratamentos alternativos baseados na evidência.

Dado que o tempo de início do tratamento está frequentemente relacionado com o tempo de transporte dos hospitais de origem para o hospital de referência (como foi verificado neste trabalho, no mesmo caso do RN 2, proveniente do Hospital de Évora), em 2018 foi desenvolvido um estudo de Bourque *et al.* que analisa a implementação de um protocolo activo de hipotermia durante transporte. Conclui-se que a utilização da hipotermia activa durante o transporte, melhora a percentagem de RN admitidos dentro da temperatura alvo, tendo, no entanto, 42% dos RN apresentado temperaturas fora do alvo pretendido, indicando uma necessidade de melhoria do equipamento e condições utilizadas³⁰.

Existem actualmente vários ensaios clínicos a decorrer com o propósito de compreender se o protocolo do tratamento com hipotermia pode ser modificado, designadamente no sentido de passar a aceitar uma janela terapêutica superior a 6 horas (*Clinical Trials Identifier* NCT00614744) e RN com idade gestacional inferior a 36 semanas (*Clinical Trials Identifier* NCT01793129). Os resultados destes ensaios clínicos poderão alterar as recomendações para alguns dos critérios de inclusão e exclusão utilizados hoje em dia.

No que diz respeito ao aEEG, no presente trabalho verificou-se que a maioria dos RN sem critérios clínicos para iniciar tratamento, apresentavam um exame normal. No entanto, no caso do RN 21 que apresentava critérios de inclusão para tratamento, o aEEG era normal à chegada ao HSM, apresentando pioria às 28 horas de vida. De acordo com a literatura publicada, a utilização do critério de alteração no aEEG como norma decisiva para o início do tratamento não é consensual^{31,32}, já que a um exame normal após uma situação de asfixia perinatal, associa-se um prognóstico favorável, mesmo sem a realização de hipotermia¹⁰. Com o intuito de estabelecer critérios mais específicos sobre que padrões de aEEG devem ser referenciados, Skranes JH *et al.* destacam que a selecção de crianças com encefalopatia para hipotermia terapêutica após asfixia perinatal pode ser melhorada através da inclusão apenas de padrões de aEEG com actividade moderada precoce ou gravemente deprimida¹⁶.

Concluindo, os critérios de inclusão e exclusão *standard* para hipotermia não deverão ser encarados de forma restritiva. Como foi exposto ao longo do trabalho, casos de EHI ligeira, idade gestacional inferior a 36 semanas, mais de 6 horas de vida na altura do contacto com o HSM, tratamento pós-paragem cardio-respiratória, são ocorrências que poderão eventualmente beneficiar da neuroprotecção conferida pela hipotermia. No que diz respeito ao exceder das horas de contacto com o hospital de referência, a possível futura implementação de um protocolo activo de hipotermia durante o transporte, expressa no estudo de Bourque *et al*³⁰ poderá representar uma boa solução futura. Como foi definido pelo Consenso Nacional de Hipotermia Induzida no Tratamento da EHI Neonatal (Janeiro de 2012), todas as situações que à partida constituem critérios de exclusão deviam ser consideradas para tratamento, sendo a aplicação desta técnica fora dos protocolos publicados, plausível após obtenção de consentimento informado, e o esclarecimento dos pais acerca da ausência de evidência clara da eficácia da terapêutica naquele contexto. A única excepção enfatizada durante este trabalho é a hemorragia cerebral, caso em que segundo Smit *et al.* não é recomendada a hipotermia, devido a um risco acrescido de coagulopatia, devendo estes RN ser reaquecidos até aos 35,5°C²⁶.

A utilização do um aEEG como critério de inclusão para hipotermia também não é consensual, embora a combinação deste com exame neurológico melhore a capacidade de identificação de crianças de alto-risco e limite o número de falsos positivos, comparado com qualquer das avaliações isoladas³³. A formação dos pediatras dos vários

hospitais no que diz respeito ao reconhecimento de padrões de gravidade ligeira do aEEG, evitaria transferências e o ocupe de vagas desnecessárias. Esta mesma formação deveria também incidir na importância da realização do *score* de Thompson, pois este constitui uma importante ferramenta de avaliação do RN - não tendo sido realizado em 9 dos 29 RN que constituem o grupo não tratado, e tendo-se verificado apenas 2 casos com *score* superior a 7. Mesmo que não seja utilizado como critério de inclusão (apesar de o ser com *scores* >7 na Holanda e Flandres)²⁰, a escala de Thompson às 3-5 horas de vida poderá ser útil na triagem e selecção de crianças para hipotermia terapêutica²¹.

Com este trabalho, podemos aferir a existência de sinais indicadores da necessidade de tratamento com hipotermia mais ou menos consistentes consoante a significância estatística verificada. As seguintes variáveis apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos: presença de *scores* de Thompson elevados, IA baixos aos 10 minutos, a necessidade de compressões torácicas e de reanimação prolongada, a ocorrência de convulsões, e um padrão de aEEG moderado/grave nas primeiras horas de vida. Estas poderão assim, ser factores preditivos de encefalopatia moderada a grave e da necessidade de hipotermia.

Entre as limitações deste trabalho salientam-se: a reduzida dimensão da amostra; o facto de o acesso a 15 processos não ter sido disponibilizado pelos arquivos do HSM; e por último a falta de dados de seguimento da amostra recolhida, desde ressonâncias magnéticas a consultas de avaliação do neuro desenvolvimento - que foi dificultada devido ao facto de esse seguimento e respectiva informação apenas se encontrar disponível nos hospitais de residência.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Isabel Sampaio, pela sugestão de um trabalho tão original e por toda a orientação, disponibilidade, tempo despendido, e suporte no desenvolvimento deste projecto.

Aos meus Pais, o meu profundo agradecimento, por todo o apoio, paciência, esforço e incentivo ao longo de todo o meu percurso pessoal e académico.

À minha irmã Mariana pela disponibilidade, interesse, ajuda e paciência.

Ao Jorge pela disponibilidade, apoio e paciência.

BIBLIOGRAFIA

1. Nelson, K. B. & Leviton, A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am. J. Dis. Child.* **145**, 1325–31 (1991).
2. Sampaio, I., Graça, A. M., Moniz, C. & Machado, M. D. C. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica : experiência do Serviço de Neonatologia do Hospital de Santa Maria. *Acta Pediatr Port* **43**, 183–9 (2012).
3. Kurinczuk, J. J., White-Koning, M. & Badawi, N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* **86**, 329–338 (2010).
4. Drury, P. P., Gunn, E. R., Bennet, L. & Gunn, A. J. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin. Perinatol.* **41**, 161–75 (2014).
5. Edwards, A. D. *et al.* Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: Synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* **340**, 409 (2010).
6. Azzopardi, D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* **86**, 345–350 (2010).
7. Shankaran, S. *et al.* Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1574–1584 (2005).
8. Azzopardi, D. V. *et al.* Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1349–1358 (2009).
9. Gluckman, P. D. *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* **365**, 663–670 (2005).
10. Pappas, A. & Korzeniewski, S. J. Long-Term Cognitive Outcomes of Birth Asphyxia and the Contribution of Identified Perinatal Asphyxia to Cerebral Palsy. *Clin. Perinatol.* **43**, 559–572 (2016).
11. Jacobs, S. E. *et al.* Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy (Review). *Cochrane Database Syst. Rev. Art* 3–5 (2013). doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3
12. Hellstro m-Westas, L., Rosen, I., de Vries, L. S. & Greisen, G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *Neoreviews* **7**, e76–e87 (2006).
13. Graça, A. M., Sampaio, I., Moniz, C. & Machado, M. do C. Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) no recém-nascido com patologia neurológica – uma técnica a generalizar. *Acta Pediatr Port* **43**, 202–9 (2012).
14. al Naqeeb, N., Edwards, A. D., Cowan, F. M. & Azzopardi, D. Assessment of Neonatal Encephalopathy by Amplitude-integrated Electroencephalography. *Pediatrics* **103**, 1263–1271 (1999).
15. Volpe, J. J. *Neurology of the newborn*. (Saunders/Elsevier, 2008).
16. Skranes, J. H. *et al.* Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts

- Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *J. Pediatr.* **187**, 34–42 (2017).
17. Thompson, C. *et al.* The value of a scoring system for HIE in predicting neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr* **86**, 757–61 (1997).
 18. Weeke, L. C. *et al.* A Comparison of the Thompson Encephalopathy Score and Amplitude-Integrated Electroencephalography in Infants with Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *Neonatology* **112**, 24–29 (2017).
 19. Bhagwani, D. K., Sharma, M., Dolker, S. & Kothapalli, S. To study the correlation of thompson scoring in predicting early neonatal outcome in post asphyxiated term neonates. *J. Clin. Diagnostic Res.* **10**, SC16-SC19 (2016).
 20. Groenendaal, F. *et al.* Introduction of Hypothermia for Neonates with Perinatal Asphyxia in the Netherlands and Flanders. *Neonatology* **104**, 15–21 (2013).
 21. Horn, A. R. *et al.* Early clinical signs in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy predict an abnormal amplitude-integrated electroencephalogram at age 6 hours. *BMC Pediatr.* **13**, 52 (2013).
 22. Thoresen, M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Semin. Fetal Neonatal Med.* **20**, 66–71 (2015).
 23. de Vries, L. S. & Jongmans, M. J. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **95**, F220–F224 (2010).
 24. Murray, D. M., O'Connor, C. M., Ryan, C. A., Korotchikova, I. & Boylan, G. B. Early EEG Grade and Outcome at 5 Years After Mild Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* **138**, e20160659 (2016).
 25. Prempunpong, C. *et al.* Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J. Perinatol.* **38**, 80–85 (2018).
 26. Smit, E., Liu, X., Jary, S., Cowan, F. & Thoresen, M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria - short- and long-term outcomes. *Acta Paediatr.* **104**, 138–145 (2015).
 27. Burns, J. & Zanelli, S. A. Neonatal therapeutic hypothermia outside of standard guidelines: a survey of U.S. neonatologists. *Acta Paediatr.* **106**, 1772–1779 (2017).
 28. Thoresen, M. *et al.* Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* **104**, 228–33 (2013).
 29. Laptook, A. R. *et al.* Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA* **318**, 1550 (2017).
 30. Bourque, S. L. *et al.* A Quality Initiative for Optimal Therapeutic Hypothermia during Transport for Neonates with Neonatal Encephalopathy. *Pediatr. Qual. Saf.* **3**, e056 (2018).
 31. Thoresen, M. Hypothermia after Perinatal Asphyxia: Selection for Treatment and Cooling Protocol. *J. Pediatr.* **158**, e45–e49 (2011).
 32. Sarkar, S., Barks, J. D. & Donn, S. M. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? *J. Perinatol.* **28**, 117–122 (2008).

33. Shalak, L. F., Laptook, A. R., Velaphi, S. C. & Perlman, J. M. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* **111**, 351–7 (2003).

ANEXOS

NUMERO NA BASE DE DADOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Défice de bases >=16mM no cordão ou 1ºhora de vida	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0
pH <7,0 no cordão ou 1ªhora de vida	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
Reanimação continuada aos 10min Vida	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Apgar <=5 aos 10min	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0
Cumpre critério A																														
Alteração estado de consciência	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alteração do tónus	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Diminuição dos reflexos primitivos	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Alteração autonomia respiratória	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cumpre critério B																														
CUMPRE CRITÉRIOS DE INCLUSÃO																														
IG<36semanas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RN >6horas de vida quando é feito o contacto	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RN que não possa chegar à unidade antes das 12hvida	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malformações congénitas major	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Necessidade cirurgia primeiros 3diaa vida	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paragem cardiorespiratoria pos natal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CUMPRE CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO																														

Registo dos recém nascidos do grupo não tratado, no que diz respeito ao cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão.

Caracterização da amostra do grupo não tratado:

Sexo					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Masculino	17	41,5	58,6	58,6
	Feminino	12	29,3	41,4	100,0
	Total	29	70,7	100,0	
Ausente	Sistema	12	29,3		
Total		41	100,0		

Origem					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	HSM	4	9,8	13,8	13,8
	H.EVORA	1	2,4	3,4	17,2
	HFF	2	4,9	6,9	24,1
	H.FARO	2	4,9	6,9	31,0
	HSFX	4	9,8	13,8	44,8
	H.VFX	2	4,9	6,9	51,7
	H.CALDASRAINHA	3	7,3	10,3	62,1
	H.CASCAIS	5	12,2	17,2	79,3
	HGO	1	2,4	3,4	82,8
	H.BARREIRO	1	2,4	3,4	86,2
	MAC	1	2,4	3,4	89,7
	H.LEIRIA	1	2,4	3,4	93,1
	H.BEJA	1	2,4	3,4	96,6
	CUF_DESCOERTAS	1	2,4	3,4	100,0
	Total	29	70,7	100,0	
Ausente	Sistema	12	29,3		
Total		41	100,0		

Estatísticas descritivas					
	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
IG	29	36	41	39,07	1,510
Origem	29	1	14	6,28	3,614
Kms_percorridos	29	0	280	54,59	77,293
Sexo	29	1	2	1,41	,501
PesoNascimento	29	1970	4655	3171,62	642,635
N válido (de lista)	29				

Estatísticas						
		Parto	Patologia_Gest acionalNAOHI PO	CatObst	CTG	LA
N	Válido	29	29	29	29	29
	Ausente	12	12	12	12	12
Média		2,86	,28	,07	1,31	1,31
Mediana		2,00	,00	,00	1,00	1,00
Desvio Padrão		1,026	,751	,258	,604	,604
Mínimo		1	0	0	1	1
Máximo		4	3	1	3	3

Parto					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
	Ventosa	17	41,6	58,4	53,7
	Cesariana	12	29,3	41,4	100,0
	Total	29	70,7	100,0	
Ausente	Sistema	12	29,3		
Total		41	100,0		

Patologia_Gestacional					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Não	25	61,0	86,2	86,2
	Placenta prévia	1	2,4	3,4	89,7
	Diabetes Gestacional	3	7,3	10	97,8
	Total	29	70,7	100,0	
Ausente	Sistema	12	29,3		
Total		41	100,0		

Evento Sentinela					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Não	27	65,9	93,1	93,1
	DPPNI	2	4,9	6,9	100,0
	Total	29	70,7	100,0	
Ausente	Sistema	12	29,3		
Total		41	100,0		

		Apgar10 minutos	Thompson	TET	Compressões Torácicas	Epinefrina	aEEG
N	Válido	29	9	29	29	29	29
	Ausente	113	133	113	113	113	113
Média		6,48	4,89	,90	,14	,55	1,31
Mediana		7,00	6,00	1,00	,00	,00	1,00
Desvio Padrão		2,165	2,934	,310	,351	1,213	,660
Mínimo		1	0	0	0	0	1
Máximo		9	8	1	1	5	3

		ReanimaçãoProl	Convulsões	EcoTF
N	Válido	29	29	29
	Ausente	113	113	113
Média		,07	,83	,34
Mediana		,00	1,00	,00
Desvio Padrão		,258	,384	,614
Mínimo		0	0	0
Máximo		1	1	2

Apgar10minutos					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	1	1	,7	3,4	3,4
	2	1	,7	3,4	6,9
	3	1	,7	3,4	10,3
	4	3	2,1	10,3	20,7
	5	3	2,1	10,3	31,0
	7	9	6,3	31,0	62,1
	8	7	4,9	24,1	86,2
	9	4	2,8	13,8	100,0
	Total	29	20,4	100,0	
Ausente	Sistema	113	79,6		
Total		142	100,0		

Thompson					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	0	1	,7	11,1	11,1
	1	1	,7	11,1	22,2
	3	1	,7	11,1	33,3
	5	1	,7	11,1	44,4
	6	2	1,4	22,2	66,7
	7	1	,7	11,1	77,8
	8	2	1,4	22,2	100,0
	Total	9	6,3	100,0	
Ausente	Sistema	133	93,7		
Total		142	100,0		

TET					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Não	3	2,1	10,3	10,3
	Sim	26	18,3	89,7	100,0
	Total	29	20,4	100,0	
Ausente	Sistema	113	79,6		
Total		142	100,0		

CompressoesTorac					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Não	25	17,6	86,2	86,2
	Sim	4	2,8	13,8	100,0
	Total	29	20,4	100,0	
Ausente	Sistema	113	79,6		
Total		142	100,0		

Epinefrina					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Não	23	16,2	79,3	79,3
	2doses	4	2,8	13,8	93,1
	3doses	1	,7	3,4	96,6
	5doses	1	,7	3,4	100,0
	Total	29	20,4	100,0	
Ausente	Sistema	113	79,6		
Total		142	100,0		

aEEG					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Normal	23	16,2	79,3	79,3
	Moderadamente alterado	3	2,1	10,3	89,7
	Gravemente alterado	3	2,1	10,3	100,0
	Total	29	20,4	100,0	
Ausente	Sistema	113	79,6		
Total		142	100,0		

ReanimaçãoProl					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Não	27	19,0	93,1	93,1
	Sim	2	1,4	6,9	100,0
	Total	29	20,4	100,0	
Ausente	Sistema	113	79,6		
Total		142	100,0		

Convulsões					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Sim	5	3,5	17,2	17,2
	Não	24	16,9	82,8	100,0
	Total	29	20,4	100,0	
Ausente	Sistema	113	79,6		
Total		142	100,0		

EcoTF

		Frequência	Porcentagem
Válido	Sem registo	3	10,3
	Sem alterações	16	55,1
	Alterações ligeiras	7	24,1
	Alterações moderadas	2	6,8
	Hematoma	1	3,4
	Total	29	

Testes de comparação de médias entre grupos

1) ANOVA sem *post-hoc*

ANOVA					
TET					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	,041	1	,041	,623	,431
Nos grupos	8,326	126	,066		
Total	8,367	127			

ANOVA					
CompressoesTorac					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	2,107	1	2,107	7,834	,006
Nos grupos	33,893	126	,269		
Total	36,000	127			

ANOVA					
ReanimaçãoProl					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	1,995	1	1,995	10,456	,002
Nos grupos	19,267	101	,191		
Total	21,262	102			

ANOVA					
PatGest					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	,047	1	,047	,323	,571
Nos grupos	18,142	125	,145		
Total	18,189	126			

ANOVA					
Convulsões					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	4,006	1	4,006	17,994	0,000042
Nos grupos	28,494	128	,223		
Total	32,500	129			

ANOVA					
Sexo					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	,014	1	,014	,060	,807
Nos grupos	28,786	123	,234		
Total	28,800	124			

ANOVA					
Grupo (aEEG)					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	6,210	2	3,105	21,935	,000
Nos grupos	15,145	107	,142		
Total	21,355	109			

ANOVA					
Grupo (Parto)					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	2,206	4	,552	3,335	,012
Nos grupos	20,172	122	,165		
Total	22,378	126			

ANOVA					
Grupo EcoTF					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	,440	2	,220	1,027	,362
Nos grupos	19,707	92	,214		
Total	20,147	94			

ANOVA					
Grupo Evento Sentinela					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	2,310	5	,462	2,523	,034
Nos grupos	19,045	104	,183		
Total	21,355	109			

2) ANOVA com *post-hoc*

Comparações múltiplas						
Variável dependente: Grupo						
Bonferroni						
(NT) aEEG	(T) aEEG	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Normal	Moderadamente alterado	-,425*	,103	,000	-,68	-,17
	Gravemente alterado	-,515*	,080	,000	-,71	-,32
Moderadamente alterado	Normal	,425*	,103	,000	,17	,68
	Gravemente alterado	-,090	,100	1,000	-,33	,15
Gravemente alterado	Normal	,515*	,080	,000	,32	,71
	Moderadamente alterado	,090	,100	1,000	-,15	,33
*. A diferença média é significativa no nível 0.05.						

Comparações múltiplas						
Variável dependente: Grupo						
Bonferroni						
(NT) EcoTF	(T) EcoTF	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Não fez	Alterações Ligeiras	,050	,122	1,000	-,25	,35
	Alterações moderadas	,383	,273	,490	-,28	1,05
Alterações Ligeiras	Não fez	-,050	,122	1,000	-,35	,25
	Alterações moderadas	,333	,289	,753	-,37	1,04
Alterações moderadas	Não fez	-,383	,273	,490	-1,05	,28
	Alterações Ligeiras	-,333	,289	,753	-1,04	,37

Comparações múltiplas						
Variável dependente: Grupo						
Bonferroni						
(NT) EvSentinela	(T) EvSentinela	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Não	DPPNI	-,242	,115	,374	-,57	,09
	Prolapso cordão	-,360	,307	1,000	-1,24	,52
	Rotura uterina	-,360	,169	,356	-,85	,13
	Distócia ombros	-,360	,159	,258	-,82	,10
DPPNI	Não	,242	,115	,374	-,09	,57
	Prolapso cordão	-,118	,320	1,000	-1,04	,80
	Rotura uterina	-,118	,192	1,000	-,67	,43
	Distócia ombros	-,118	,183	1,000	-,64	,41
Prolapso cordão	Não	,360	,307	1,000	-,52	1,24
	DPPNI	,118	,320	1,000	-,80	1,04
	Rotura uterina	,000	,343	1,000	-,98	,98
	Distócia ombros	,000	,338	1,000	-,97	,97
Rotura uterina	Não	,360	,169	,356	-,13	,85
	DPPNI	,118	,192	1,000	-,43	,67
	Prolapso cordão	,000	,343	1,000	-,98	,98
	Distócia ombros	,000	,221	1,000	-,64	,64
Distócia ombros	Não	,360	,159	,258	-,10	,82
	DPPNI	,118	,183	1,000	-,41	,64
	Prolapso cordão	,000	,338	1,000	-,97	,97
	Rotura uterina	,000	,221	1,000	-,64	,64

Comparação de médias de variáveis quantitativas entre os 2 grupos (utilizando o teste t de amostras independentes)

Estatísticas de grupo					
	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Erro padrão da média
Apgar10minutos	Não Hipotermia	29	6,48	2,165	,402
	Hipotermia	88	4,81	2,274	,242
pH	Não Hipotermia	29	7,0279	,17015	,03160
	Hipotermia	85	6,9363	,16931	,01836
EB	Não Hipotermia	28	15,87	4,563	,862
	Hipotermia	76	19,06	5,043	,578
Epinefrina	Não Hipotermia	29	,55	1,213	,225
	Hipotermia	95	,93	1,248	,128
IG	Não Hipotermia	29	39,07	1,510	,280
	Hipotermia	95	39,08	1,609	,165
PesoNascimento	Não Hipotermia	29	3171,62	642,635	119,334
	Hipotermia	98	3169,02	605,921	61,207
Dias_UCIN	Não Hipotermia	29	7,48	8,105	1,505
	Hipotermia	68	11,35	24,395	2,958

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para Igualdade de Médias						
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
Apgar10minutos	Variâncias iguais assumidas	,012	,913	3,482	115	,001	1,676	,481	,723	2,629
	Variâncias iguais não assumidas			3,570	49,928	,001	1,676	,469	,733	2,619
pH	Variâncias iguais assumidas	,685	,410	2,513	112	,013	,09161	,03646	,01938	,16384
	Variâncias iguais não assumidas			2,507	48,274	,016	,09161	,03655	,01814	,16508
EB	Variâncias iguais assumidas	,296	,587	-2,937	102	,004	-3,195	1,088	-5,353	-1,038
	Variâncias iguais não assumidas			-3,077	52,909	,003	-3,195	1,038	-5,278	-1,112

	assumi das									
Epinefrina	Variâncias iguais assumi das	,05 4	,8 16	- 1,4 24	122	,157	-,375	,263	-,895	,146
	Variâncias iguais não assumi das			- 1,4 46	47,5 64	,155	-,375	,259	-,896	,146
IG	Variâncias iguais assumi das	,16 5	,6 85	- ,04 5	122	,964	-,015	,337	-,682	,651
	Variâncias iguais não assumi das			- ,04 7	49,0 10	,963	-,015	,325	-,669	,639
PesoNasci mento	Variâncias iguais assumi das	,73 6	,3 93	,02 0	125	,984	2,600	129,8 66	- 254,4 21	259,6 21
	Variâncias iguais não assumi das			,01 9	43,7 95	,985	2,600	134,1 16	- 267,7 28	272,9 28
Dias_UCIN	Variâncias iguais assumi das	1,1 30	,2 90	- ,83 3	95	,407	-3,870	4,647	- 13,09 6	5,356
	Variâncias iguais			- 1,1 66	91,5 03	,247	-3,870	3,319	- 10,46 3	2,722

	não assumidas									
--	---------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Estatísticas de grupo					
	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Erro padrão da média
Thompson	Não Hipotermia	9	4,89	2,934	,978
	Hipotermia	50	11,44	3,807	,538

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para Igualdade de Médias						
				t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
		Z	Sig.						Inferior	Superior
Thompson	Variâncias iguais assumidas	,619	,435	-4,893	57	,000	-6,551	1,339	-9,232	-3,870
	Variâncias iguais não assumidas			-5,867	13,382	,000	-6,551	1,117	-8,956	-4,146

